

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

HEMANGIOMA INFANTIL DIAGNÓSTICO Y MANEJO**Infantile hemangioma diagnosis and management**

Natalie Torres Panduro¹, Felipe Velasquez Valderrama.²

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Dos de Mayo. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú.

² Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima. Perú.

RESUMEN

El hemangioma infantil es el tumor de partes blandas más frecuente de la infancia; aparece durante las primeras semanas de vida. La fase de crecimiento progresivo ocurre durante el primer año de edad y la fase involutiva, hasta los 7 años. Puede ser único o múltiple, afectar un segmento del cuerpo o asociarse a otras anomalías en otros órganos. El tratamiento de elección para los hemangiomas que amenazan la vida o la función es el propranolol bajo un adecuado monitoreo médico; sin embargo, existen otras alternativas terapéuticas tanto para detener su crecimiento como para las secuelas. El manejo integral del hemangioma infantil varía de acuerdo a su presentación en cada paciente, de ahí la importancia de conocer su comportamiento para un adecuado diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Este artículo brinda un enfoque práctico para el diagnóstico del hemangioma infantil, así como pautas y recomendaciones para el tratamiento sobre la base de la literatura.

Palabras clave: atenolol, diagnóstico clínico, hemangioma, propranolol.

ABSTRACT

Infantile hemangioma is the most frequent soft tissue tumor of childhood. It appears during the first weeks of life with a progressive growth during the first year of age and a regression phase until the seventh year of age. It can be single or multiple, affect one segment of the body or be associated with other abnormalities in other organs. Propranolol is the treatment of choice for hemangiomas that threaten life or function under adequate medical monitoring, however there are other therapeutic alternatives both to stop the proliferative phase and for the sequels. The integral management of the infantile hemangioma varies according to the presentation in each patient, hence the importance of knowing its behavior for an adequate diagnosis, treatment and prognosis. This article provides a practical approach for the diagnosis of infantile hemangioma, as well as guidelines and recommendations for treatment based on the literature.

Keywords: atenolol, clinical diagnosis, hemangioma, propranolol.

Contacto del autor: Natalie Torres Panduro

Email: torresnat.14@gmail.com

Avenida 6 de agosto 791. CP: 15072. Lima. Perú.

Teléfono: (51)997089133

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Dermatol. Pediatr. Latinoam. (En línea). 2019; 13 (2):57-79.

INTRODUCCIÓN

El hemangioma infantil es el tumor de partes blandas más frecuente en la infancia. Tiene una prevalencia de 4.5% en neonatos¹ y de 4 -10% en niños menores de un año.²

Se clasifica como un tumor vascular benigno con características clínicas e histopatológicas actualmente bien conocidas. Sin embargo, no existen guías de práctica clínica estandarizadas dirigidas al diagnóstico, plan de trabajo y manejo de esta entidad. Dada la importancia del conocimiento de los hemangiomas infantiles para el diagnóstico y manejo entre los médicos dermatólogos, se realiza esta revisión con recomendaciones actualizadas para la práctica clínica diaria sobre la base de la evidencia disponible en la literatura.

ETIOPATOGENIA

Existen diversas hipótesis en relación a la patogenia. Se plantea que existe una falla en la regulación entre la vasculogénesis (formación *de novo* de vasos sanguíneos a partir de células madre) y la angiogénesis (formación de nuevos vasos a partir de los existentes); sin embargo, los factores conducentes a este proceso aún no están totalmente esclarecidos. Se piensa que la hipoxia es uno de los desencadenantes más importantes.^{1,3,4}

El planteamiento por el que la hipoxia puede desencadenar los hemangiomas incluye la sobre-expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) a través del factor inducible por hipoxia-1 α (FIH-1 α), que, a su vez, estimularía la proliferación y diferenciación de células progenitoras en células endoteliales inmaduras, pericitos, células dendríticas y células mesenquimatosas con potencial adipogénico.

Durante la fase de crecimiento, predominan las células endoteliales, que forman un sincicio y, posteriormente, se organizan estructuras de tipo capilar con membranas basales multilaminadas que envuelven a las células endoteliales y a los pericitos.

Luego de los 3 años, la luz capilar se torna más estrecha y el tejido vascular es reemplazado por tejido fibroadiposo.¹ Durante el crecimiento, las células endoteliales expresan receptores GLUT-1, presentes en el endotelio placentario.⁵

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El abordaje inicial en un paciente con hemangioma infantil parte de la historia clínica, para lo cual es importante reconocer los factores de riesgo y la historia natural de la enfermedad. Posteriormente, la presentación clínica orientará su clasificación y plan a seguir para su estudio y tratamiento (Gráfico 1).

Factores de riesgo

Dentro de los factores asociados se han descrito: sexo femenino, bajo peso al nacer, uso de procedimientos invasivos anteparto, uso materno de progesterona, hipertensión gestacional, pre-eclampsia, gestación múltiple, prematurez, anomalías placentarias, y, recientemente, diabetes gestacional.⁶

Historia natural

Los hemangiomas infantiles tienen un patrón de crecimiento característico que consta de una fase proliferativa o de crecimiento rápido, una fase de estabilidad y una fase de involución lenta.⁷

La primera fase se produce entre 1 a 3 semanas posterior al nacimiento; aunque alrededor de la tercera parte crecen desde el nacimiento y aquellos de localización profunda se manifiestan alrededor de los 2 a 4 meses.⁸ Cerca del 80% alcanza el máximo crecimiento a los 4 meses; mientras que los hemangiomas de componente profundo y segmentarios, hasta los 9 a 12 meses de edad.⁹

Aproximadamente, la tercera parte de los hemangiomas infantiles se presenta al nacimiento como lesiones precursoras, las cuales inician su proliferación en las primeras semanas de vida en forma de una mácula pálida o rosada con telangiectasias.^{1, 7, 10-12} La fase de involución se produce entre los 1 y 7 años. El 90% de los hemangiomas infantiles involucionan a los 4 años de edad y a los 7 u 8 años para las lesiones profundas.^{13,15} Por otro lado, existen algunos hemangiomas infantiles de proliferación mínima o detenida, denominados hemangiomas abortivos, que se manifiestan como placas eritematosas reticuladas con telangiectasias en su superficie, telangiectasias agrupadas sobre piel de aspecto normal o placas violáceas rodeadas de un halo pálido, las cuales aparecen al nacimiento, semejante a una lesión precursora, pero sin los cambios evolutivos que corresponden a los hemangiomas infantiles típicos.¹⁰

Clasificación y asociaciones

Se ha clasificado a los hemangiomas infantiles de acuerdo a diferentes parámetros. Según la profundidad del tejido afectado, se clasifican en superficiales, profundos y mixtos; según el patrón forma-distribución, en focales o localizados, segmentarios (siguen la disposición de las unidades de desarrollo embrionario), indeterminados (entre focales y segmentarios) o multifocales.^{7, 16}

Clínicamente, los hemangiomas superficiales, localizados en la dermis superficial, aparecen como pápulas, placas o nódulos rojizos y, a medida que proliferan, adoptan un color rojo brillante, de ligera elevación y poca compresibilidad.

Los profundos se extienden hasta la subdermis, son blandos, calientes, ligeramente violáceos y de bordes imprecisos.

Los mixtos presentan características de ambos tipos. Pueden medir entre escasos milímetros a varios centímetros; usualmente, son solitarios, pero alrededor del 20% de casos son múltiples o multifocales.^{1, 14}

Los hemangiomas infantiles se presentan con más frecuencia en la cara (40%) y el cuello (20%). Los hemangiomas de distribución facial se localizan sobre prominencias óseas en 76% y en la región centro-facial en 60% de casos.⁷

Algunos hemangiomas segmentarios o grandes (mayores de 5 cm) se asocian al compromiso de otros órganos o síndromes. Cuando el hemangioma afecta el área de la barba, debe sospecharse del compromiso de la vía aérea. Treinta por ciento de los que se localizan en cabeza y cuello se asocian al síndrome PHACES (*posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, cardiac defects, eye abnormalities, sternal clefting or umbilical raphe*), aunque se han descrito variantes de este síndrome asociadas a hemangiomas infantiles segmentarios en el tronco superior y miembros superiores. Los que se presentan en la región lumbosacra o perineal se asocian al síndrome LUMBAR (*lower body hemangioma and other cutaneous defects, urogenital anomalies, ulceration, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations, arterial anomalies, renal anomalies*).^{1, 7, 17, 18}

La presencia de múltiples hemangiomas (definido por 5 o más lesiones) y de hemangiomas faciales grandes son factores de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo, falla cardíaca^{1, 18} y compromiso visceral, típicamente, hepático. Los hemangiomas viscerales están asociados a mayor morbilidad y mortalidad al ocasionar falla cardíaca aguda y anemia, especialmente, los hemangiomas hepáticos de tipo difuso.¹⁴

Complicaciones

La mayoría de los hemangiomas tiende a la involución espontánea; sin embargo, pueden cursar con complicaciones o comprometer órganos internos. Dentro de las complicaciones locales se hallan la ulceración, el sangrado, el dolor, la infección, la obstrucción y la deformación.¹⁶ De ellas, la ulceración es la más frecuente, afectando al 10–25% de casos, entre los 4 y 8 meses de vida.^{1, 19} Los hemangiomas periorbitarios y retrobulbares, se asocian a ambliopía, astigmatismo, oclusión del eje visual y del conducto lacrimal; aquellos segmentarios del “área de la barba” y ubicados en el área central del cuello, a obstrucción de la vía aérea, y los periorales, los localizados en axilas, cuello y región perineal, a ulceración. La desfiguración afecta con mayor frecuencia a los hemangiomas periorales, centro-faciales, auriculares y torácicos.¹⁶

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las características clínicas y la evolución. Los estudios por imágenes ayudan a diferenciar los hemangiomas infantiles de otros tumores. La ecografía simple permite la detección de anomalías renales, urogenitales y disrafismo espinal.^{1,7} La resonancia magnética (RM) determina la extensión en profundidad, muestra masas bien circunscritas y lobuladas, con una señal de intensidad intermedia en T1 y moderadamente hiperintensa en T2.¹⁴ Para el estudio de hemangiomas segmentarios, la RM contribuye en la identificación de alteraciones intracraneales, vasculares y espinales.¹

La ecografía doppler es un estudio costo-efectivo, considerado el estudio de elección para la evaluación de la mayoría de las anomalías vasculares de forma no invasiva,²⁰ permite la evaluación del tamaño y profundidad del hemangioma infantil y su diferenciación de malformaciones y otros tumores vasculares; es útil en la evaluación de hemangiomas intrahepáticos (recomendado en caso de hemangiomas múltiples).^{1,7} Su sensibilidad es de 84% y su especificidad es de 98% para la evaluación de lesiones vasculares.²¹ Los hallazgos ecográficos varían de acuerdo a la evolución; durante la fase de crecimiento, se observa una masa sólida, hipoeoica, hipervascular y mal delimitada, con flujo arterial y venoso, y cortocircuitos arteriovenosos ocasionalmente. Durante la involución, la ecogenicidad es heterogénea, con áreas hipoeoicas e hipervasculares y áreas hiperecoicas e hipovasculares. Los hemangiomas después de su involución se muestran como masas hiperecoicas, debido a la formación de tejido fibroadiposo, e hipovasculares.²² Este método de estudio evalúa el eje longitudinal, eje transversal, volumen, grosor del hemangioma, grosor de la pared del vaso, velocidad sistólica arterial pico, el índice de resistencia intratumoral y la densidad de vasos sanguíneos dentro del hemangioma.^{20, 23}

TRATAMIENTO

El tratamiento de primera línea indicado para los hemangiomas que comprometen la vida o la función es el propranolol por vía oral, el cual debe iniciarse durante la fase proliferativa con una duración variable, según la evolución del paciente y bajo un estrecho monitoreo clínico.¹⁸ Aunque no existen pautas estrictas para la administración del propranolol en relación a la dosis, duración e indicaciones, se dispone de algunas recomendaciones en la literatura.

Las indicaciones para el uso de este fármaco en hemangiomas infantiles se resumen en la Cuadro 1.²⁴ Además, se ha observado que los hemangiomas superficiales o mixtos con bordes escalonados o escarpados y aquellos de superficie empedrada poseen mayor riesgo de secuelas significativas.²⁵ Por tanto, los autores sugieren considerar el tratamiento sistémico para estos hemangiomas, así como para aquellos mayores de 2 cm, de acuerdo al criterio clínico.

La dosis inicial es de 1 mg/kg/día, que se incrementa a razón de 1 mg/kg/día semanalmente hasta alcanzar los 3 mg/kg/día repartidos en 2 veces al día durante 6 meses en promedio, dosis con la cual se ha observado mayor eficacia y seguridad con menor tasa de recidiva,^{26, 27} aunque diversos estudios demuestran que la dosis de 2 mg/kg/día es eficaz y bien tolerada.^{28, 29} Los efectos adversos más frecuentes son leves e incluyen diarrea, frialdad periférica, insomnio, desórdenes del sueño y pesadillas; mientras que los de mayor gravedad, aunque infrecuentes, son hipotensión, broncoespasmo, bradicardia e hipoglicemia.^{30, 31}

Sin embargo, el tratamiento no está exento de riesgos, por lo cual existen consideraciones previas a su administración que deben ser valoradas por el médico especialista correspondiente para cada caso.¹⁸ Los estudios complementarios (electrocardiograma y ecocardiografía) dependerán de los hallazgos clínicos. Se recomienda el control de la presión arterial y frecuencia cardíaca durante las 2 primeras horas los días de inicio de dosis y de ascenso de la misma. No se sugiere realizar controles periódicos de glucosa, salvo criterio clínico.³¹

Aunque la duración del tratamiento no ha sido precisada, habitualmente, se administra durante 6 meses (con un rango entre 3 a 13 meses).^{28, 29, 32}

Algunos autores señalan que el uso de propranolol debería detenerse luego de los 12 meses de edad ²⁷ y hasta alcanzar 3 meses de reducción máxima, especialmente para los de regresión parcial, que constituye la mayoría de casos. Asimismo, se sugiere retirar el tratamiento gradualmente en 2 semanas para los casos de regresión completa y en 4 semanas para los casos de regresión parcial con el fin de evitar recidivas.³³ En el Gráfico 2, se muestran las recomendaciones para el manejo de hemangiomas infantiles y el tratamiento, principalmente, dirigido al uso de propranolol.

Otros betabloqueadores como nadolol y atenolol pueden ser administrados con buena tolerancia y efectos adversos infrecuentes,^{32, 34} aunque no han demostrado mayor eficacia que el propranolol.³⁵ La dosis inicial de nadolol es de 0,5-1 mg/kg/día repartida en 2 dosis; se incrementa a 0,5 mg/kg/día de forma semanal hasta un máximo de 2 mg/kg/día; mientras que, el atenolol es administrado a dosis de 1 mg/kg/día.^{26, 36}

Para el tratamiento de hemangiomas superficiales y pequeños (habitualmente, menor de 5 cm), se recomienda el uso de timolol 0.25 - 0.5% en crema o gel 2 veces al día hasta 1 mes después de estabilizar la lesión.^{26, 32}

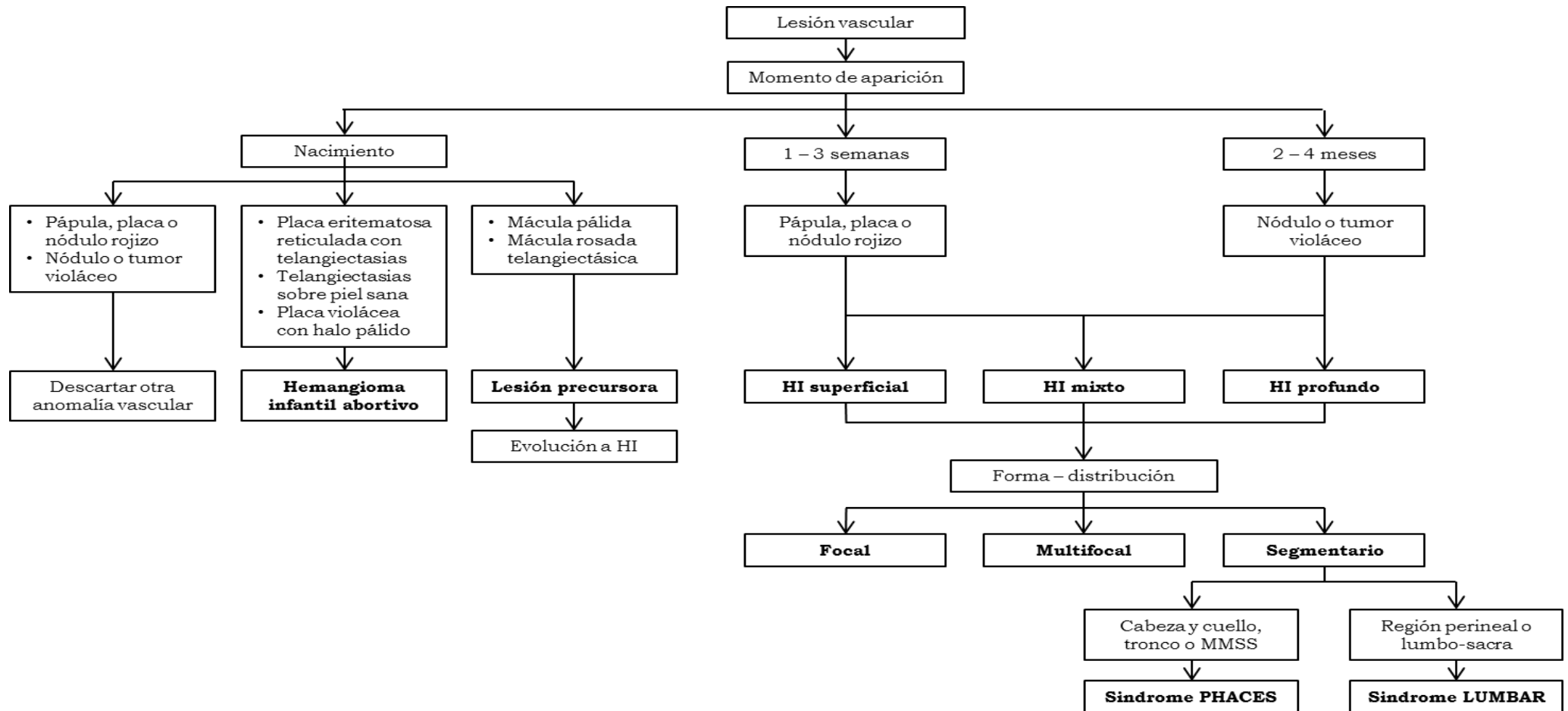
Si los betabloqueadores sistémicos están contraindicados o no se observa respuesta, se dispone de alternativas terapéuticas con menor eficacia demostrada. Los corticoides sistémicos son menos eficaces y tienen más efectos adversos que los betabloqueadores.

Los corticoides intralesionales (triamcinolona) ofrecen una respuesta de 58%,³⁵ particularmente, sobre hemangiomas superficiales; sin embargo, el dolor para su aplicación, el riesgo de atrofia y de supresión adrenal limitan su uso. El imiquimod es una alternativa tópica de eficacia similar al timolol para hemangiomas superficiales, pero menos tolerada y con riesgo de irritación y ulceración.¹

La crioterapia, el láser colorante pulsado y el láser Nd:YAG, aunque poco recomendados, se reservan para casos en los que existe falta de respuesta o contraindicación al propranolol en hemangiomas infantiles.²⁴ La luz pulsada intensa y el láser colorante pulsado (595 nm) no han demostrado beneficio frente a la regresión de hemangiomas infantiles. Sin embargo, pueden emplearse para el tratamiento de lesiones residuales (parches eritematosos y telangiectasias).^{1, 24, 32}

El tratamiento quirúrgico constituye una opción de tratamiento precoz en hemangiomas obstructivos (periorificiales), particularmente, cuando el propranolol está contraindicado. Además, es útil como monoterapia o asociado al tratamiento láser para el manejo de secuelas como discromía, tejido fibroadiposo redundante y surcos atróficos.¹ Las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, efectos adversos y grados de recomendación³⁷ de las alternativas terapéuticas se muestran en el Cuadro 2.^{24, 32}

GRÁFICO 1. Algoritmo diagnóstico para hemangiomas infantiles.

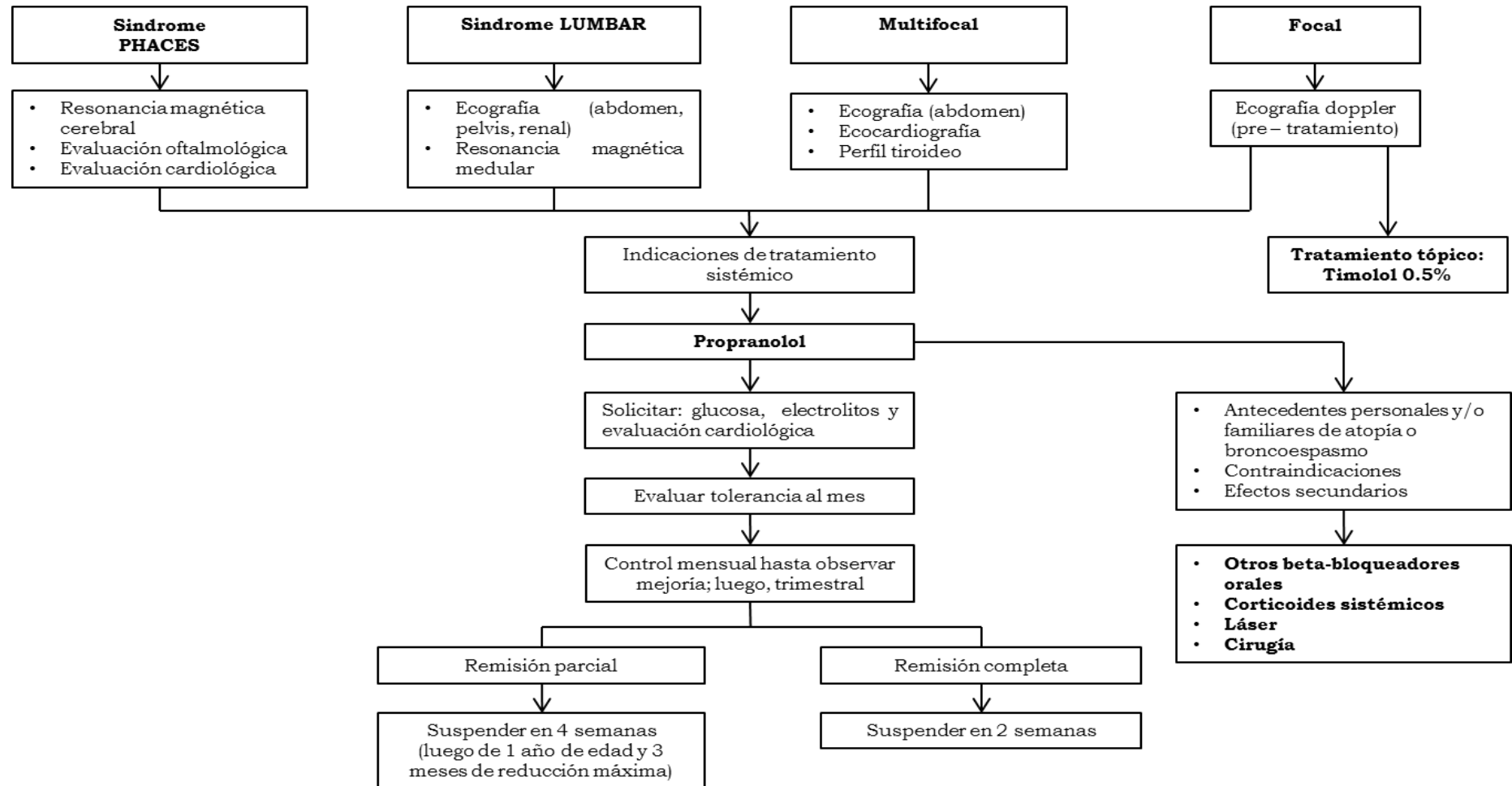


HI: hemangioma infantil; **PHACES:** posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, cardiac defects, eye abnormalities, sternal clefting or umbilical raphe; **LUMBAR:** lower body hemangioma and other cutaneous defects, urogenital anomalies, ulceration, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations, arterial anomalies, renal anomalies.

CUADRO 1. Indicaciones para el inicio de tratamiento sistémico con propranolol

- Hemangiomas infantiles que amenacen la vida o la función de algún órgano:
 - Compromiso de la vía aérea o conducto auditivo externo
 - Topografía de riesgo o daño visual (ambliopía o astigmatismo)
 - Compromiso de médula espinal
 - Hemangioma de alto flujo con compromiso cardiaco
 - Hemangioma que ocasione hipotiroidismo
 - Hemangioma grande que impida el desarrollo físico
 - Hemangiomatosis multifocal con compromiso sistémico
 - Hemangiomas hepáticos y otros viscerales
- Hemangiomas ulcerados y dolorosos
- Hemangiomas con alto riesgo de ulceración (labial, perineal, intertriginoso y segmentario)
- Hemangiomas con alto riesgo de deformidad y/o impacto psicosocial (facial y perimamario en niñas)

GRÁFICO 2. Recomendaciones para el manejo de hemangiomas infantiles y uso de propranolol.



PHACES: posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, cardiac defects, eye abnormalities, sternal clefting or umbilical raphe;
LUMBAR: lower body hemangioma and other cutaneous defects, urogenital anomalies, ulceration, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations, arterial anomalies, renal anomalies.

CUADRO 2. Alternativas terapéuticas en hemangioma infantil con grado de recomendación

Fármaco	Indicaciones	Contraindicaciones y/o precauciones	Efectos adversos	Grado de recomendación*
Propranolol	Primera línea de tratamiento (ver Cuadro 1)	Tendencia a la hipoglicemia (retardo del crecimiento, corticoterapia concurrente o previa, malnutrición, gastroenteritis) Enfermedades cardiovasculares (bloqueo o arritmia cardíaca, coartación de aorta) Otras: anomalías pulmonares, hiperreactividad de las vías aéreas, anomalías intracraneales vasculares observadas en el síndrome PHACES, otras enfermedades sistémicas.	Leves: (diarrea, frialidad periférica, insomnio, trastornos del sueño y pesadillas); graves: (hipotensión, broncoespasmo, bradicardia e hipoglicemia)	Alta

Otros betabloqueadores (atenolol, nadolol)	Tratamiento alternativo al propranolol (ver Cuadro 1).	Similares al propranolol.	Infrecuentes: (hipoglicemia, hiperreactividad bronquial, hipotensión, bradicardia, diarrea, frialdad distal, alteraciones del sueño).	Baja
Corticoides orales	Tratamiento alternativo a betabloqueadores.	Uso posible de betabloqueadores.	Síndrome de Cushing, retraso del crecimiento, irritabilidad, hipertensión, infecciones.	Moderada
Corticoides intralesionales	HI superficial (principalmente).	Uso posible de betabloqueadores.	Atrofia cutánea, supresión adrenal.	Baja
Timolol	HI superficial y < 5 cm.	Ausentes	No reportados.	Baja

Imiquimod	HI superficial	Ausentes	Irritación, ulceración	Insuficiente
Luz pulsada intensa	Secuelas: (parches eritematosos, telangiectasias)	Ausentes	Irritación, ulceración	No se dispone de evidencia
Láser colorante pulsado	Secuelas: (parches eritematosos, telangiectasias) Tratamiento alternativo a betabloqueadores.	Ausentes No útil en fase proliferativa.	Irritación, ulceración Cambios pigmentarios.	No se dispone de evidencia Baja
Láser Nd:YAG	Tratamiento alternativo a betabloqueadores	Requiere anestesia general, se requiere múltiples sesiones.	Cambios pigmentarios, cicatriz, sangrado.	Insuficiente

Crioterapia	HI < 1 - 1.5 cm ²	Procedimiento doloroso.	Cicatriz, hipopigmentación, ulceración.	Insuficiente
Escisión quirúrgica	Hemangiomas periorificales: (alternativa a propranolol) Secuelas: (discromía, tejido fibroadiposo redundante y surcos atróficos).		Cicatriz	No se dispone de evidencia.

HI: hemangioma infantil

* Strength of evidence (SOE) según Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

BIBLIOGRAFÍA

1. Léauté Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. The Lancet. 2017;390:85–94.
2. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:168–73.
3. Itinteang T, Withers AHJ, Davis PF, Tan ST. Biology of Infantile Hemangioma. *Front Surg*. 2014;1:38.
4. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol*. 2013;169:12-9.
5. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*. 2001;137:559-70.
6. Hunjan MK, Schoch JJ, Anderson KR, Lohse CM, Marnach ML, Hand JL, et al. Prenatal Risk Factors for Infantile Hemangioma Development. *J Invest Dermatol*. 2017;137:954-7.
7. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr*. 2016;85:256–65.
8. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:875–82.
9. Brandling Bennett HA, Metry DW, Baselga E, Lucky AW, Adams DM, Cordisco MR, et al. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Arch Dermatol*. 2008;144(12):1632-7.

10. Corella F, Garcia-Navarro X, Ribe A, Alomar A, Baselga E. Abortive or minimal-growth hemangiomas: Immunohistochemical evidence that they represent true infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:685-90.
11. Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry mark in the newborn. *Br J Dermatol*. 1972;87:138-44.
12. Payne MM, Moyer F, Marcks KM, Trevaskis AE. The precursor to the hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 1966;38:64-7.
13. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest*. 1994;93:2357-64.
14. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341:173-81.
15. Bauland CG, Luning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PHM. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127:1643-8.
16. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics*. 2008;122:360-7.
17. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882-7.
18. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol*. 2017;58:155-9.

19. Laken PA. Infantile Hemangiomas: Pathogenesis and Review of Propranolol Use. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. 2016;16:135-42.
20. Kutz AM, Aranibar L, Lobos N, Wortsman X. Color Doppler Ultrasound Follow-Up of Infantile Hemangiomas and Peripheral Vascularity in Patients Treated with Propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:468-75.
21. Dubois J, Patriquin HB, Garel L, Powell J, Filiatrault D, David M, et al. Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography. *Am J Roentgenol*. 1998; 171:247-52.
22. Wortsman X. Common Applications of Dermatologic Sonography. *J Ultrasound Med*. 2012;31:97-111.
23. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HPW, Zurakowski D, Mulliken JB. Soft-Tissue Vascular Anomalies: Utility of US for Diagnosis. *Radiology*. 2000; 214: 747–54.
24. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174: 855–65.
25. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muñoz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatol*. 2016; 152:1239.
26. Navarro-Triviño FJ, Ruíz-Villaverde R, Naranjo-Sintes R. FR. Hemangiomas infantiles y β -bloqueantes. Cuándo, cómo y por qué. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2016;107:601-2.

27. Baselga E, Dembowska-Baginska B, Przewratil P, González-Enseñat MA, Wyrzykowski D, Torrelo A, et al. Efficacy of propranolol between 6 and 12 months of age in high-risk infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2018; 142 (3): e20173866.
28. Chang L, Ye X, Qiu Y, Ma G, Jin Y, Chen H, et al. Is Propranolol Safe and Effective for Outpatient Use for Infantile Hemangioma? A Prospective Study of 679 Cases From One Center in China: *Ann Plast Surg*. 2016; 76: 559-63.
29. Salice P, Giovanni Bianchetti M, Giavarini A, Gondoni E, Cavalli R, Maria Colli A, et al. Cardiovascular Profile of Propranolol after Multiple Dosing in Infantile Hemangioma. *Pharmacology*. 2017;99: 75-8.
30. Léauté Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372:735-46.
31. Leaute-Labreze C, Boccara O, Degrugillier-Chopinnet C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbe G, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016;138: e20160353.
32. Chinnadurai S, Snyder K, Sathe N, Fonnesbeck C, Morad A, Likis FE, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 168) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344065/>
33. Chang L, Gu Y, Yu Z, Ying H, Qiu Y, Ma G, et al. When to stop propranolol for infantile hemangioma. *Sci Rep*. 2017;7:43292.
34. Bayart CB, Tamburro JE, Vidimos AT, Wang L, Golden AB. Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study. *PediatrDermatol*. 2017;34:413-21.

35. Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic interventions for infantile hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137:e20153896.
36. Ji Y, Wang Q, Chen S, Xiang B, Xu Z, Li Y, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e 3908.
37. Berkman ND, Lohr KN, Ansari MT, Balk EM, Kane R, Mc Donagh M, et al. Grading the strength of a body of evidence when assessing health care interventions: an EPC update. *J Clin Epidemiol*. 2015; 68: 1312–24.

